Ueber Isoflavone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
genehmigt
von der Philosophischen Fakultät
der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Von

Werner Husse
aus Berlin

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der Promotion: 23. Juni 1919

Referenten:

Prof. Dr. Beckmann
Prof. D Gabriel

Emil Ebering, Berlin NW 7 Mittelstr 29

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546509_0044

Zu den schwierigsten und mühevollsten Arbeiten auf dem Gebiete der Farbstoffe ist die Konstitutionsermittlung und Synthese der roten und gelben Pflanzenfarbstoffe zu rechnen. Ungeachtet der trefflichen Untersuchungen von Willstätter, Molisch,[1] Grafe[2] u. a. ist es bisher immer noch nicht geglückt, einen genauen Einblick in das Wesen der roten Pigmente, als deren Hauptvertreter das Anthocyan angesehen wird, zu gewinnen. Reicher ausgebaut ist schon die Chemie der gelben Pflanzenfarben, wozu insbesondere die bekannten „Flavonfarbstoffe" zu zählen sind. Diese in der lebenden Pflanze vorkommenden Verbindungen sind chemisch keine einheitlichen Individuen, sondern erscheinen, wie Eiweiß, Zucker und Fett, in zahllosen, von einander verschiedenen Formen, die sämtlich der Gruppe der Glukoside angehören. Die Aufklärung über den inneren Bau dieser in großer Fülle vorhandenen Verbindungen verdanken wir hauptsächlich den geistvollen Erforschungen St. v. Kostaneckis und seiner Schüler.

Den Ausgangspunkt aller seiner diesbezüglichen Beobachtungen bildete das Chrysin, der gelbe Farbstoff in den jungen Pappelknospen. Letzterer wurde bereits im Jahre 1873 von Piccard[3] isoliert und beschrieben. Auf

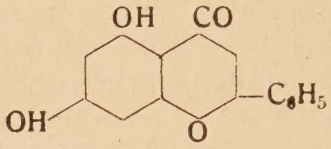
---

1. H. Molisch, Ueber amorphes u. krist. Anthocyan. Bot. Ztg. 1905 I.

2. Grafe, Studium über das Anthocyan. Sitzungsber. Wiener Akademie 115, I.

3. Ber. 6, 884 u. 1160; 7, 888 u. 1485; 10, 176 (1877).
v. Kostanecki, Tambor, Ber. 28, 2303 Fußnote.

Grund von Spaltungen stellte von Kostanecki die Formel $C_{15}H_8O_2(OH)_2$ für das Chrysin auf und schrieb ihm aus gewissen Gründen die Konstitution eines Dioxyphenylphenopyrons zu:



Als Grundsubstanz fand er das β-Phenylpheno-γ-pyron, das er der Kürze halber in seinen weiteren Berichten mit dem Namen „Flavon" bezeichnete.

In ähnlicher Weise wurde dann auch die Analogie des Chrysins mit anderen gelben Farbstoffen, wie Fisetin und Quercetin, nachgewiesen.

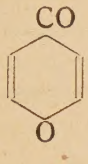
Der unleugbar praktische Wert dieser Substanzen für die Chemie der gelben Farbenpigmente wurde von dem letztgenannten hervorragenden Forscher rechtzeitig erkannt und der Aufbau und die Kenntnis der Pheno γ-pyrongruppe systematisch in Angriff genommen.

Ihm und seinen Schülern verdanken wir die Kenntnis fast aller in die Flavonreihe fallenden Synthesen. v. Kostanecki berichtete im Jahre 1901, daß „von keinem Chromogen sich eine so große Zahl natürlicher Farbstoffe ableitet, wie vom Flavon, und die meisten bekannten gelben Pflanzenfarbstoffe, die aus ganz verschiedenen Pflanzenfamilien isoliert wurden, sind als mehrfach hydroxylierte Flavone oder deren Aether festgestellt worden."[4]

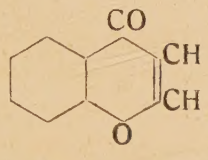
---

4. Ber. 34, 109 (1901).

Charakteristisch für alle diese Flavonabkömmlinge ist der sechsgliedrige heterozyklische γ-Pyronring.

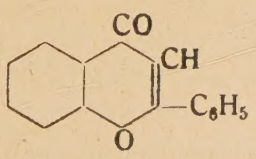


Durch Anlagerung eines Benzolkerns resultiert ein Benzo-γ-pyron von der Formel



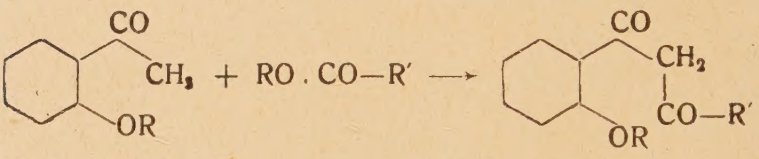
Denkt man sich in diesen Atomkomplex, in die o-Stellung zum Sauerstoffatome den Phenylrest eingeführt, so erhält man das „Flavon". Dieses Benzo-γ-pyron, das erst von Ruhemann und Stapleton[5] synthetisch erhalten wurde, bildet den Grundstein aller der zahlreichen Oxyflavone und Oxyxanthone. Auf Vorschlag von Bloch und Kostanecki erhielt es den Namen „Chromon".[6]

In diesem Sinne ist das Flavon als ein Phenylchromon zu bezeichnen.

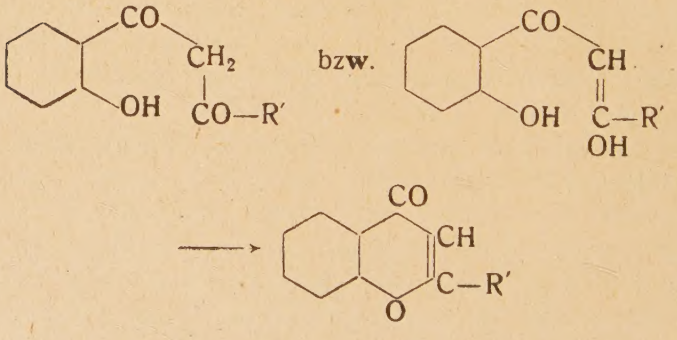


5. Soc. 77, 1184, CBl. 1900, II, 965.
6. Ber. 33, 472 (1900).

Während nun, wahrscheinlich wegen der Schwierigkeit seiner Darstellung, das reine Chromon wenig auf seine ihm eigentümlichen Reaktionen hin untersucht worden ist, sind die Substitutionsprodukte einem weitaus genaueren Studium unterzogen worden. Hierzu gehören auch insbesondere die verschiedenen Flavonsynthesen von Ruhemann und v. Kostanecki. Letzterer läßt die Aether der o-Oxyacetophenone auf Ester von Fettsäuren in Gegenwart von metallischem Natrium einwirken.[7]



Indem er mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure die Alkoxylgruppe verseift, wird ein o-Oxyphenyldiketon gebildet, das durch Ringschluß ein Chromon liefert.



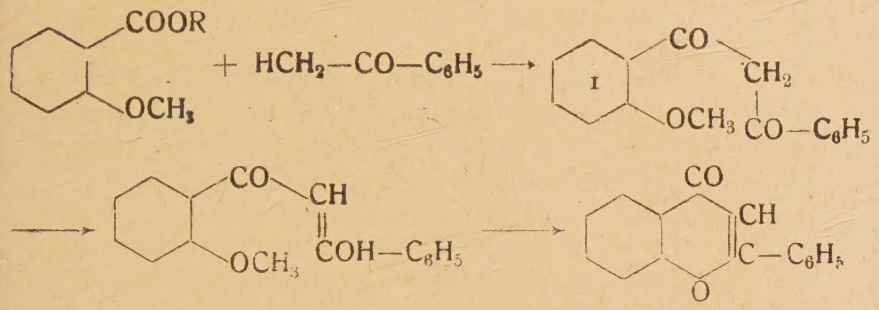
Bei Verwendung von Benzoesäureester[8] ergeben sich

7. Ber. 33, 471 (1900).

8. v. Kostanecki u. Tambor, Ber. 33, 332 (1900).

Flavone. So gelang die Darstellung von Apigenin, Luteolin und Chrysin.

Parallel mit dieser Methode geht die von Bloch und v. Kostanecki.[9] Vereinigt man nämlich Methylsalicylsäureester mit Acetophenon in Beisein von Natrium, so entsteht als Zwischenprodukt das o-Methoxybenzoylacetophenon (I), welches nach dem Behandeln mit Jodwasserstoffsäure in Flavon[10] übergeht:



Bei Verwendung von Oxyacetophenon entstehen Oxyflavone.[11]

Dies sind einige Beispiele für die Synthese von Flavonen.

Außer den umfangreichen Arbeiten von Kostanecki, Ruhemann u. a. verdienen eine besondere Beachtung die äußerst wertvollen Forschungen von Simonis und Mitarbeitern, denen es gelungen ist, Chromone ohne Zwischenprodukte auf recht einfache Weise darzustellen.

Im Jahre 1913 konnten Petschek und Simonis[12] zeigen,

---

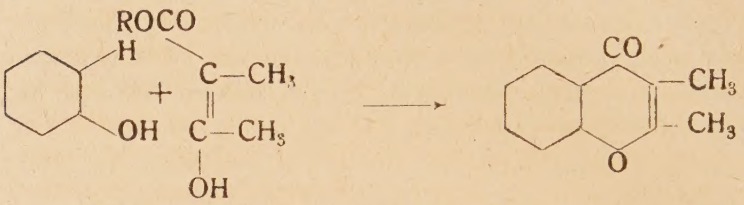
9. Ber. 33, 1998 (1900).

10. wie zu 8.

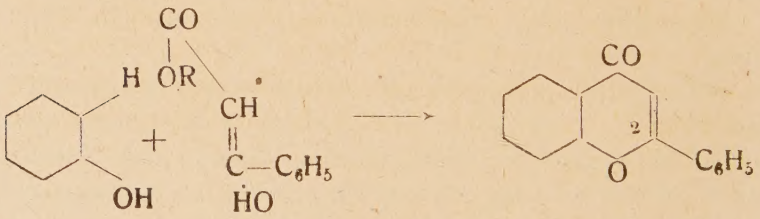
11. Pistermann u. Tambor, Ber. 45, 1239 (1912).

12. Ber. 46, S. 2014.

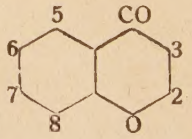
daß sich Methylacetessigester und Phenol unter Anwendung von Phosphorpentoxyd als Kondensierungsmittel im Sinne des folgenden Schemas kombinieren ließen



Man erhält das 2,3 Dimethylchromon.[13] Mit diesem Erfolge wurde die Chromonsynthese sofort in ein ganz neues Licht gerückt und das Gebiet einer lückenlosen Forschung erschlossen. Die Isolierung von Zwischenprodukten fiel weg. Durch die verschiedensten Kombinationen von Phenolen und β-Ketonsäurederivaten war es möglich, eine stattliche Zahl von Chromonen zu erzeugen. Vor allem gelang Simonis und Remmert die Darstellung des Flavon aus dem Phenol und Benzoylessigester.



13. Bezifferung der Chromone:



Von den englischen Forschern S. Jacobson und Ghosh[14] ging ein anderer Vorschlag dahin, solche alkylierten Acetessigester, deren Seitenalkyl hochmolekular ist, mit Phenolen zu kombinieren. Sie verwendeten an Stelle von P_2O_5 conc. H_2SO_4. Ein Vorteil gegenüber der Phosphorpentoydmethode ist indes kaum zu verzeichnen, denn die höheren Alkylacetessigester geben Gemische von Chromonen und Cumarin, d. h. den ersteren isomere Verbindungen, bei denen die Karbonylgruppe sich in der 2. Stellung befindet. Wir wenden daher in unserer Arbeit die Phosphorpentoxydsynthese an und nur in einigen bestimmten Fällen wird H_2SO_4 als kondensierendes Agens gebraucht werden.

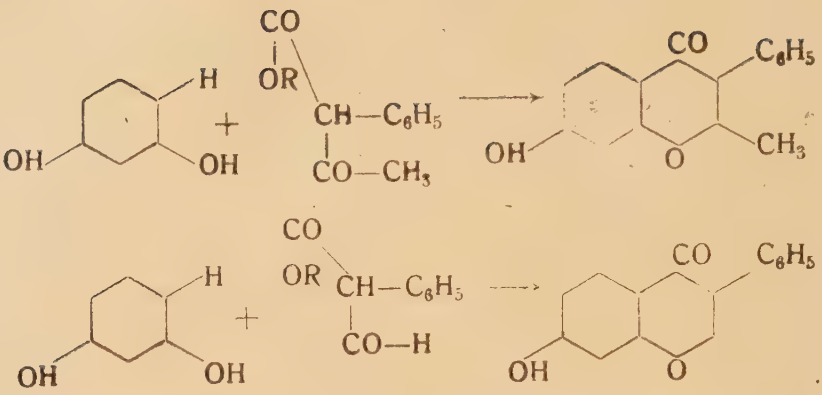
Die eben angeführten Forscher geben einen gangbaren Weg zur Darstellung von Benzylflavonen an und konnten auch einige Dioxybenzole mit Benzylbenzoylessigester nach ihrer Methode kondensieren. Ihre Versuche, den α, γ-Diphenylacetessigester zur Flavonsynthese heranzuziehen, waren ohne Ergebnis, da er sich selbst kondensiert zum 1,3-Dioxy-2-phenylnaphtalin.[15]

Dagegen waren die Bemühungen, den Phenylformylessigester und den Phenylacetessigester zu substituierten Chromonen zu vereinigen, von Erfolg gekrönt. Es gelang ihnen, die beiden Ester mit Dioxybenzolen unter bestimmten Bedingungen zu verbinden und hydroxylhaltige Chromone herzustellen:

---

14. Soc. 107, 424 (1915). CBl. 1915. II, 743.

15. Volhard, Lieb. Ann. 296, 16.



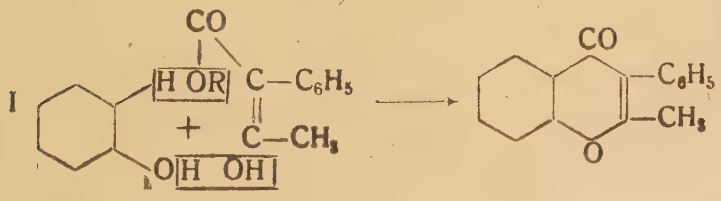
Die derartig entstehenden Chromone sind in der Stellung 3 durch Phenyl substituiert und wir wollen sie deshalb als „Isoflavone" auffassen und so bezeichnen. Da bisher nur einige „Isoflavone" bekannt geworden sind wie die eben genannten, von Jacobson und Ghosh gefundenen Hydroxylisoflavone, so soll es unserer Studie vorbehalten sein, eine Reihe von solchen Verbindungen nach neuen Gesichtspunkten darzustellen und die Lücken auf diesem speziellen Gebiete auszufüllen. Wir wollen besonders den schon oben genannten α-Phenylacetessigester

$$CH_3.CO.CH(C_6H_5)COOC_2H_5$$

zur Kondensation mit den verschiedensten phenolartigen Körpern heranziehen, seine Reaktionsfähigkeit prüfen und die neu dargestellten Isoflavone mit den entsprechenden Flavonen — soweit sie bekannt sind — vergleichen.

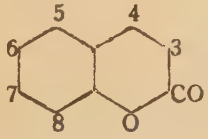
Zunächst mögen einige theoretische Fragen erörtert werden, die sich bei den in Betracht kommenden Reaktionen einstellen. Wie bei den meisten Reaktionen in der organi-

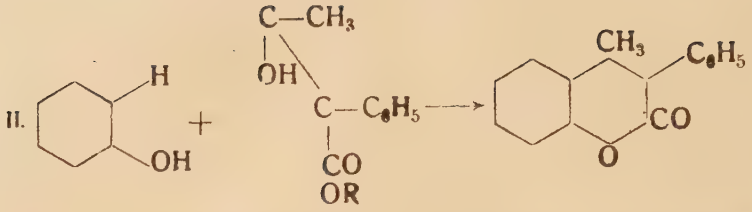
schen Chemie, so wird man auch bei den Chromonsynthesen von vornherein erwarten müssen, daß die Reaktion nicht in einer bestimmten Richtung verläuft. Wenn wir Phenol nitrieren, so erhalten wir nicht eine bestimmte Nitroverbindung, sondern eine Mischung von p- und o-Nitrophenol. Aehnlich ergibt sich auch bei gewissen Chromonsynthesen eine Mischung von Isomeren, wie schon oben angedeutet wurde. Kondensiert man nämlich nach dem von Ghosh und Jacobson angewandten Verfahren den Aethylacetessigester mit Phenol unter Zusatz von conc. Schwefelsäure als kondensierendes Mittel, so entsteht ein Cumarin und ein Chromonderivat,[16] deren Trennung ein recht schwieriges Beginnen ist. Betrachtet man die folgenden Reaktionsschemata, bei denen einmal die Kondensation von Phenol mit α-Phenylacetessigester angenommen wird, so ergeben sich theoretisch drei Möglichkeiten, es entsteht 1. ein Chromon (Isoflavon) [I], 2. ein Cumarin[17] [II] und 3. ein Gemisch von Chromon und Cumarin.



16. Soc. 107, 424 (1915).

17. Cumarin:

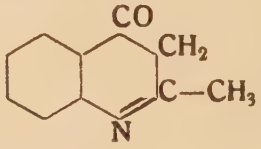




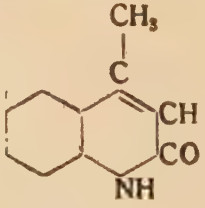
Die Art des Endprodukts wird also von den jeweiligen Versuchsbedingungen abhängen, wobei natürlich alle diejenigen ausscheiden, die ein Gemisch ergeben. — Wir werden im experimentellen Teil zeigen, wie die Reaktion geleitet werden muß, um das Isoflavon bezw. das Cumarin zu erhalten.

Ein Analogon für diese Ueberlegungen bietet das Verhalten des Acetessigesters, der bei Kombination mit dem Anilin auf zweierlei Weise reagieren kann, indem sich bilden:

a) das γ-Oxychinaldin[18] und



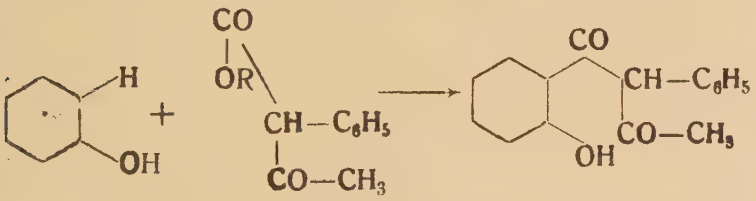
b) das γ-Methylcarbostyril[19]



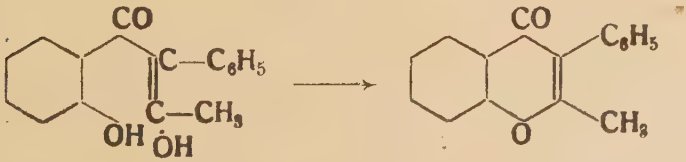
18. Konrad u. Limpach, Ber. 24, 2990 (1891).
19. Knorr, Ann. 236, 112 (1886).

Ein besonderes Interesse verdient für die Darstellung von Isoflavonen natürlich der im Schema I dargestellte Mechanismus der Kondensation. Während die englischen Gelehrten für die Synthese ihrer Isoflavone conc. Schwefelsäure als kondensierendes Mittel anwandten, wollen wir hier die Methode von Simonis und Petschek heranziehen. Sie gewährleistet uns, wie von ihnen an zahlreichen Chromonderivaten einwandfrei bewiesen wurde, daß die Karbonylgruppe in die 4. Stellung tritt, also zur Isoflavonbildung nach Schema I führt. Die Darstellung des 2,3 Dimethylchromons durch die genannten Autoren ist das Beispiel einer „allgemeinen Klassensynthese".

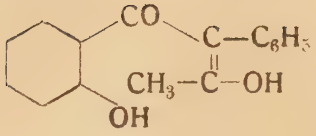
In Anlehnung an die Auffassung von Simonis bei gleichartigen oder ähnlichen Vorgängen vollzieht sich die Kombination wahrscheinlich in der Weise, daß der Phenylacetessigester zunächst an den Benzolkern des Phenols herantritt



Erst die entstehende Dioxyverbindung vermag dann den Ringschluß herbeizuführen:



Dazu muß man die cis-Stellung der Hydroxylgruppe in der Seitenstellung annehmen, da bei Transfiguration



eine Wasserabspaltung nicht eintreten würde.

Die Reaktion gestattet also ohne Isolierung von Zwischenprodukten das Isoflavon darzustellen. Man mischt das Phenol mit dem Phenylacetessigester, worauf unter starker Kühlung P_2O_5 eingetragen wird. Die lokale Wärmeentwicklung ist sehr bedeutend. Sobald die Hauptreaktion vorüber ist, erwärmt man auf höhere Temperatur und kann das entstandene Isoflavon isolieren.

Vor Eintritt in die Beschreibung der eigentlichen Synthese sei es aber zunächst gestattet, uns mit den dazu erforderlichen Rohstoffen näher bekannt zu machen. Die betreffenden Phenole sind im Handel käuflich zu erwerben, dagegen benötigt der noch recht unbekannte α-Phenylacetessigester zu seiner Darstellung Rohstoffe, die im letzten Kriegsjahr kaum zu beschaffen waren.

Die einzigen Angaben über seine praktische Herstellung, die nachgeprüft und in einigen Punkten abgeändert werden mußten, finden sich bei Beckh.[20]

Darstellung des α-Phenylacetessigesters

$CH_3 . CO . CH . (C_6H_5)COOC_2H_5$

Die synthetische Bedeutung des Acetessigesters beruht darauf, daß bei der Einwirkung der verschiedensten organischen Halogensubstitutionsprodukte auf den Natracetessigester das Halogen mit dem Natrium sich unter Kondensation

20. Ber. 31. III, 3160.

der organischen Reste vereinigt. Diese Methode läßt sich bei dem Phenylacetessigester nicht anwenden, da die direkte Einführung des Phenylrestes in das α-ständige Kohlenstoffatom des Acetessigesters infolge der Unbeweglichkeit des Halogenatoms am Benzolkern nicht möglich ist. Da die Darstellung des Esters auf direktem Wege so von vornherein aussichtslos erschien, zog Beckh[1] die vielseitige Reaktion von Claisen und Wislicenus zur Darstellung von β-Ketonsäureestern heran. Er versuchte Essigester und Phenylessigsäureester mit Hilfe von Natriumäthylat zu kondensieren, erhielt aber infolge der Neigung der Ester zur Selbstkondensation so nur Spuren von α-Phenylacetessigester, so daß auch dieser Weg nicht gangbar war. Im Verfolg weiterer Untersuchungen stellte es sich dann heraus, daß die Kondensation von Essigester und Benzylcyanid zum Ziele führte. Man bekommt zunächst ein Zwischenprodukt, das Nitril der Phenylacetessigsäure, aus dem man durch Verseifen und Aethylieren den Ester in relativ guter Ausbeute erhalten kann.

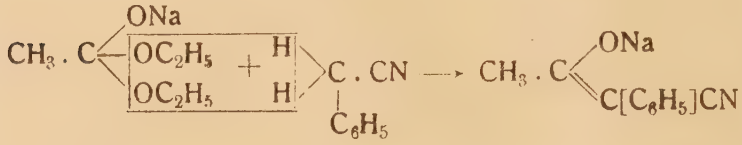
Zunächst wollen wir theoretisch den Verlauf der Reaktion klarlegen, die zum Nitril der Phenylacetessigsäure oder Acetobenzylcyanid führt.

Bei derartigen Kondensationen auf dem Gebiete der Essigestersynthesen lagert sich nach der Ansicht von Claisen und Lowmann[2] das Natriumalkoholat an Essigester an, indem ein Additionsprodukt entsteht, welches sich von der sogenannten Orthoessigsäure ableitet.[3]

$$CH_3 . C\begin{matrix}=O\\ \diagdown OC_2H_5\end{matrix} + NaOC_2H_5 = CH_3 . C\begin{matrix}\diagup ONa\\ -OC_2H_5\\ \diagdown OC_2H_5\end{matrix}$$

1. Ber. 31, III, S. 3160.
2. Ber. 20, 651.
3. Ber. 26, 2730.

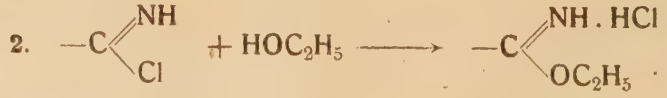
Indem nun bei dieser additionellen Verbindung und einem Molekül Benzylcyanid Abspaltung zweier Moleküle Alkohol stattfindet, bildet sich die Natriumverbindung des Acetylphenylacetonitrils (Acetobenzylcyanid):



Beim Ansäuern wird die Natriumverbindung zerlegt, wobei sich die Enolform des freien Acetobenzylcyanids bildet, die spontan in die Ketoform übergeht.[4]

Das erhaltene Produkt ist ziemlich beständig und muß zur Darstellung des Esters verseift und äthyliert werden. Diese an und für sich einfache und sichere Operation des Verseifens führt aber auch hier nicht zum gewünschten Ziele, weil der α-Phenylacetessigester in statu nascendi sehr leicht zersetzlich ist. So wählte denn Beckh den Umweg über den salzsauren Imidoäther. Löst man das Acetobenzylcyanid in absolutem Alkohol und leitet scharf getrocknete Salzsäure ein, so lagert sich in erster Phase die Salzsäure an die Cyangruppe an und es entsteht intermediär ein Imidochlorid

In zweiter Phase tritt dann noch Alkohol hinzu unter Bildung des salzsauren Imidoäthers



4. Ber. 31, 205 u. 206.

Nachdem nun die Aethoxygruppe fest an das Kohlenstoffatom gekettet worden ist, gelingt es leicht durch Zusetzen der äquivalenten Menge Wasser und Erwärmung die Imidogruppe abzuspalten und dafür ein Sauerstoffatom einzuführen

Nachdem wir den Reaktionsverlauf klargelegt haben, wollen wir uns nun mit der praktischen Durchführung der Esterdarstellung befassen. Zunächst soll, wie in der Theorie, das Acetobenzylcyanid dargestellt und isoliert werden, wobei wir in den wesentlichen Punkten den Angaben von Beckh folgen.

Es werden 23 g krustenfreies Natrium in der zehnfachen Menge absoluten Alkohols in einem geräumigen Kolben mit Rückflußkühler gelöst, wobei gegen Ende der Reaktion die Wasserstoffentwicklung sehr träge wird. Man beginnt deshalb auf dem Wasserbade zu erhitzen. Inzwischen hat man ein Gemisch von 88 g trockenem Essigester und 117 g reinstem Benzylcyanid — nach der Methode von Vanino[5] — hergestellt, das man durch den Kühler unter Anwendung eines Tropftrichters zum vorgewärmten Alkoholat hinzutropfen läßt. Dadurch wird die Bildung von Klumpen, die der Reaktion Material entziehen können, vermieden und ein gleichmäßig gelber Kristallbrei erzielt. Das Reaktionsgemisch erwärmt man dann noch zwei Stunden lang auf dem Wasserbad und überläßt es für mehrere Stunden sich selbst. Zweckmäßig destilliert man jetzt die Hauptmenge des Alkohols aus dem Kochsalzbade ab und löst die Natriumverbindung in Wasser.

---

5. Präparat. Chemie II, S. 592.

Man muß soviel Wasser verwenden, daß zum Ausäthern des unveränderten Benzylcyanids die Schichtenbildung nicht dadurch gestört wird, daß der Aether sich in Alkohol löst. Deshalb empfiehlt es sich auch, die Hauptmenge des letzteren abzudestillieren, damit ein Operieren mit zu großen Flüssigkeitsmengen vermieden wird. Nachdem noch die braune Flüssigkeit durch einmaliges Ausäthern von überschüssigem Benzylcyanid befreit worden ist, wird die nunmehr hellgelbe Lösung in einen Scheidetrichter gebracht und mit Aether überschichtet. Der Theorie nach soll die Natriumverbindung durch Säure gespalten werden, wobei das freie Acetobenzylcyanid entsteht. Wir verfahren also so, daß zu der Flüssigkeit im Scheidetrichter vorsichtig verdünnte Schwefelsäure gegeben und sofort umgeschüttelt wird. Auf diese Weise nimmt der Aether das Cyanid sofort auf und entzieht es einem verseifenden Einfluß der Säure. Man fährt mit dem Zusatz von Säure bis zur schwachsauren Reaktion fort.

Beckh empfiehlt statt der Schwefelsäure Kohlendioxyd zu nehmen, dem wir jedoch nicht beipflichten können. An der Hand einiger Versuche konnten wir feststellen, daß die Natriumverbindung vom Kohlendioxyd zuweilen nicht quantitativ gespalten und daß das Einleiten von CO_2 zuviel Zeit in Anspruch nimmt.

Nach mehrmaligem Ausäthern der schwach sauren Lösung wird der ätherische Auszug mit Chlorkalzium getrocknet und der Aether abgedampft. Nach dem Abdampfen hinterbleibt ein hellgelbes schwerflüssiges Oel, das durch Abkühlung zu schneeweißen Kristallen erstarrt. Die Kristallmasse wird abgesaugt und gegebenenfalls abgepreßt, wonach sie für die Weiterverarbeitung bereit ist. Die Ausbeute an Acetobenzylcyanid kommt bei dieser Arbeitsweise gleich der Menge des angewandten Benzylcyanids.

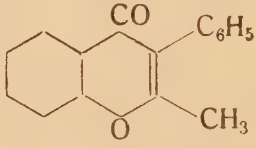
Wir gehen nunmehr zur Darstellung des Esters über. Von dem oben hergestellten Acetobenzylcyanid werden 30 g in 60 g absol. Alkohol gelöst und in einen engen Erlenmeyerkolben gebracht. Man leitet dann zunächst bei gewöhnlicher Temperatur, später — bei beginnender Erwärmung der Lösung — unter Eiskühlung einen kräftigen Strom scharf getrockneter Salzsäure bis zur Sättigung ein. Die Lösung bleibt verschlossen über Nacht stehen. Sodann leitet man noch einmal Salzsäure ein zur Vervollständigung der Reaktion. Hierauf bringt man die stark rauchende Flüssigkeit in eine geräumige Porzellanschale und saugt die überschüssige Säure im Vakuumexsikkator ab. Nach mehrtägigem Stehen über Natronkalk wird der klare Syrup mit ca. 100 ccm Alkohol aufgenommen und mit 3,5 ccm Wasser versetzt. Man erwärmt dann eine Stunde auf dem Wasserbad, wobei unter Salmiakabscheidung die Zersetzung des salzsauren Imidoäthers stattfindet. Nach dem Erhitzen gießt man in Wasser und der Ester scheidet sich als fast farbloses Oel ab. Es wird mehrmals ausgeäthert, der Auszug getrocknet und der Aether abdestilliert.

Zur Reinigung des Oeles wird dasselbe der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Man bringt den Ester — der zuweilen stark schäumt — in einen möglichst weithalsigen Claisenkolben und stellt ein Vakuum von 11—12 mm her. Bei einer Temperatur von 135 — 150° geht die Hauptfraktion des Esters über. Bei sauberem Arbeiten erhält man eine geringe Menge Vorlauf, die Temperatur steigt dann rasch auf 140 — 141°, wobei der Ester als wasserhelle, stark lichtbrechende Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch übergeht. Die Ausbeute beträgt rund 20 g. Der Ester besitzt nach einmaliger Destillation einen für unsere Zwecke genügenden Reinheitsgrad.

Nachdem wir die Herstellung des α-Phenylacetessigesters für die Zwecke der Isoflavonsynthesen kennen gelernt haben, können wir nunmehr zu ihnen selbst übergehen.

Einleitend wurde schon gesagt, daß bisher nur einige Oxyisoflavone dargestellt worden sind und daß eine systematische Untersuchung seitdem noch nicht erfolgt ist.

Als unterstes und einfachstes Glied in der Reihe der Isoflavonderivate würde ein Kondensationsprodukt des Phenols mit dem α-Phenylacetessigester in Betracht kommen. Ueber den Gang und die einzelnen Phasen einer solchen Reaktion zwischen den Komponenten haben wir schon oben gesprochen und wir geben daher hier die Formel des sich ergebenden 2 Methyl-Isoflavons wieder:



$= C_{16}H_{12}O_2$

Nach der alten Kondensationsmethode von Petschek und Simonis[6] setzt man zu einem Gemisch von Ester und Phenol das kondensierende Agens Phosphorpentoxyd hinzu, wobei unter heftiger Wärmeentwicklung die Reaktion stattfindet. Doch ist dieses Verfahren etwas unökonomisch, da die Ausbeuten nicht besonders hoch sind. Besser und einfacher ist der Arbeitsgang gemäß der Abänderung von Simonis und Herovici,[7] wodurch die Höhe des Ertrags verdoppelt wird.

In Befolgung dieser Methode wird so verfahren, daß wir eine Lösung von Ester und Phenol in kleinen Portionen

6. Ber. 46, 2014 (1913).

7. Simonis, Chromone S. 366.

auf einen großen Ueberschuß von Pentoxyd einwirken lassen. Dadurch werden kleinere Anteile der Reaktionskomponenten leichter zusammengekettet. Andererseits kommt auch ein Ueberschuß an Phenol zur Verwendung, weil die Verarbeitung des Esters noch vor seinem Zerfall begünstigt wird.

Das Verfahren gestaltet sich folgendermaßen:

In 5 g α-Phenylacetessigester werden 20 g krist. Phenol, entsprechend der zehnfachen theoretischen Menge, unter Zusatz von 5 ccm absol. Alkohol aufgelöst und langsam zu 30 g Phosphorpentoxyd, das sich in einer gut gekühlten, geräumigen Porzellankasserole befindet, hinzugegeben. Die Lösung läßt man unter Umschaufeln zum Phosphorpentoxyd hinzutropfen und achtet darauf, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 0° nicht übersteigt. Sobald die Masse anfängt, zähe zu werden, zerkleinert man die sich bildenden Klumpen mit einem Spatel und setzt das Durchkneten möglichst lange fort. Der Zusatz von Alkohol verhindert das Zusammenbacken des Gemisches. Dieses wird zuletzt mit dem Rest der Phenol-Esterlösung übergossen. Darauf bringt man die Kasserole auf ein Sandbad und erwärmt vorsichtig unter Umrühren mit einem Thermometer; während des Schmelzens der Masse steigt die Temperatur rasch auf 140° an. Gleichzeitig bläht sich die Masse unter Dunkelfärbung und Gasentwicklung stark auf. Hierbei muß ständig gerührt und die Temperatur zwischen 140 und 160° gehalten werden. Nachdem die Reaktion vorüber, erwärmt man noch eine halbe Stunde bei dieser Temperatur und läßt dann fast erkalten.

Die dunkelbraune Schmiere wird hierauf in warmem Wasser gelöst und die überschüssige Phosphorsäure mit 5 %iger Kalilauge abgestumpft. Die noch schwach saure Lösung wird dann ca. dreimal ausgeäthert. Die Neutralisa-

tion ist nicht unbedingt notwendig. Versuche haben gezeigt, daß auch aus saurer Lösung, allerdings durch 6 bis 7 maliges Ausäthern, das Isoflavon isolierbar ist.

Mit dem Chromon gehen Anteile des überschüssigen Phenols sowie Zerfallsprodukte des Esters in den Aether über. Durch mehrmaliges Waschen mit 5 %iger Kalilauge werden die sauren Bestandteile entfernt. Am Ende muß die Lauge fast farblos sein. Wird das Phenol nur unvollständig beseitigt, so bleibt das Endprodukt ölig und das Isoflavon kristallisiert nicht aus.

Der Aether wird sodann mit wenig Wasser gewaschen, durch Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleibt ein braunes Oel, aus dem nach einigem Stehen sich gut ausgebildete Kristalle abscheiden.

Die Ausbeute beträgt bei dieser Arbeitsweise 1 g = etwa 17 % der Theorie.

Die gewonnenen Kristalle sind gelb. Man reinigt sie durch öfteres Umkristallisieren aus Alkohol und Kochen mit Tierkohle.

Die analysenreine Substanz schmilzt bei 133°.

Analyse:

0,1754 g Subst. gaben 0,5230 g CO_2 0,0802 g H_2O

Für $C_{16}H_{12}O_2$:

Ber.: C = 81,3 %, H = 5,1 %
Gef.: C = 81,0 %, H = 5,2 %

Das 2-Methyl Isoflavon kristallisiert in farblosen prismatischen Kristallen, die sich leicht in Alkohol, Aether und Benzol lösen. Schwerer löslich ist es in Petroläther und kochendem Wasser, ganz unlöslich in kaltem.

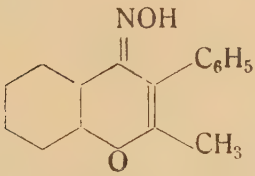
Entsprechend dem Bau der Chromone und Flavone müßten diese Körper infolge der Gegenwart einer Karbonylgruppe befähigt sein, Oxime und andere Ketonderivate zu

bilden. Dies findet jedoch nicht immer statt. Wie schon v. Kostanecki[8] beobachtete, verhalten sich die Oxyflavonderivate gegen Hydroxylamin indifferent, dagegen geben die Bihydrüre die zugehörigen Oxime, wie z. B. das Aethoxyflavanonoxim.

Im Gegensatz dazu bilden die gewöhnlichen Chromone leicht Oxime, wie Simonis und Mitarbeiter an mehreren Methylchromonderivaten zeigen konnten. Ganz anderns verhalten sich die isomeren Cumarine, die als solche überhaupt nicht oximierbar sind. Wir werden diese Reaktion später zur Unterscheidung von Isoflavon und Cumarin anwenden.

Zunächst soll gezeigt werden, daß das neue 2-Methylisoflavon Chromonnatur besitzt, indem wir sein Oxim in Anlehnung an eine Methode von Simonis und Lehmann[6] darstellen.

2-Methyl-isoflavon-Oxim



$= C_{16}H_{12}O \,.\, NOH$

Bei der Herstellung wurde nach folgender Weise vorgegangen:

1 g 2-Methylisoflavon wird in ca 20 ccm Alkohol gelöst und unter Kühlung schnell mit Lösungen von 1,8 g salzsaurem Hydroxylamin und 4 g Kaliumhydroxyd in je 6 g Wasser versetzt. Den sich bildenden Niederschlag, bestehend aus

8. v. Kostanecki, Ber. 33, 1483 (1900).
9. Ber. 47, 696 (1914).

Isoflavon (und Kaliumchlorid) bringt man durch schwaches Erwärmen auf dem Wasserbade in Lösung und erhitzt noch eine viertel Stunde. Bei dieser Operation bildet sich zunächst das Kaliumsalz. Dann verjagt man durch stärkeres Erhitzen die Hauptmenge des Alkohols und gießt in Wasser. Nach dem Filtrieren wird dann das lösliche Kaliumsalz durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure in das freie Oxim übergeführt. Beim Ansäuern entsteht ein flockiger weißer Niederschlag, der filtriert und auf Ton abgepreßt wird.

Die Ausbeute entspricht der theoretischen. Man kann das Oxim reinigen, indem man es zunächst in wenig kaltem Alkohol löst und dann mit Wasser solange versetzt als sich noch etwas abscheidet. Nachdem man es alsdann noch mehrmals aus Alkohol umkristallisiert hat, erhält man das bei 173 — 174° schmelzende Produkt analysenrein.

Analyse:

0,1534 g Subst. gaben 0,4276 g CO_2 und 0,0774 g H_2O

Für $C_{16}H_{13}NO_2$

Ber.: C = 76,4 %; H = 5,2 %

Gef.: C = 76,0 %; H = 5,6 %

Stickstoffbestimmung:

0,1218 g Subst. gaben 6,3 ccm Stickstoff
p = 752 mm, t = 20°

Gef.: N = 5,9 %

Ber.: N = 5,6 %

Das Oxim kristallisiert in kleinen weißen Kristallen und ist in Wasser unlöslich. Leicht löslich ist es in Alkohol, etwas schwerer in Aether. Aus der alkoholischen Lösung wird es durch Wasser als flockiger Niederschlag erhalten,

der sich nach einiger Zeit kristallinisch absetzt. Das Kaliumsalz des Oxims, $C_{16}H_{12}O.NOK$ ist in Wasser und Alkohol löslich.

Bei der Leichtigkeit, mit der das 2-Methylisoflavon mit Hydroxylamin reagiert, muß man auch annehmen, daß die typische Hydrazonbildung eintritt. Da das Isoflavon in Wasser unlöslich ist, konnten wir das in der Zuckerchemie gebräuchliche Fischersche Reagens nicht anwenden. Es wurden daher nach Kolb[1] die Chromone und freies Phenylhydrazin in alkoholische Lösung in äquivalenten Mengen vermischt und einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt und am Rückflußkühler gekocht. Das Ausgangsmaterial schied sich aber unverändert wieder ab.

Der negative Ausfall der Versuche steht im Einklang mit dem allgemeinen Verhalten der Chromone gegenüber Phenylhydrazin, indem Hydrazone nur über das 4 Thiochromon erhalten werden.

Wie bereits oben angeführt, besteht bei der Vereinigung von β-Ketonsäureestern mit Phenol die zweite Möglichkeit, daß die Karbonylgruppe bei der Kondensation in die 2 Stellung und der γ-Alkylrest des Esters in die 4 Stellung geht. Wir erhalten auf diese Weise ein Isomeres des Isoflavon, d. h. ein Cumarin. Zwecks direkten Vergleichs mit dem 2-Methyl-Isoflavon erschien es wünschenswert, das zugehörige 4 Methyl-3 phenyl-cumarin darzustellen, welches bisher noch unbekannt geblieben war.

Um dieses Cumarin herzustellen, probierten wir zunächst die Kondensationsmethode von Pechmann und Duisberg,[2] denen der Aufbau von Cumarin aus Acetessigester und Phenol mittelst konzentrierter Schwefelsäure gelungen war.

Da wir bei einigen Vorversuchen beobachten konnten,

---

1. Ann. 291, S. 285.
2. Ber. 16, S. 2119; 17, S. 2191.

daß bei gewöhnlicher Temperatur und späterem Erwärmen der Ester und das Phenol zerstört wurden, so mußte in der Kälte gearbeitet werden. Ein Gemisch von 5 g α-Phenylacetessigester und 20 g Phenol wurden unter starker Kühlung in 30 g konzentrierter Schwefelsäure tropfenweise eingeführt und verschlossen 7 Tage stehen gelassen. Danach goß man in Wasser, ätherte aus und reinigte den Aether von sauren Bestandteilen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren hinterblieb eine ganz geringe Menge Oel, aus dem Kristalle sich abschieden, die schon nach einmaligem Umkristallisieren bei ca. 150° schmolzen. Dem Geruch nach war noch unveränderter Ester vorhanden. Offenbar hat dieser kein Phenol zur Reaktion mehr vorgefunden, da es durch die starke Säure sulfuriert worden ist. Wir mußten also zweckmäßig eine Säure nehmen, die nicht mehr sulfuriert, aber noch stark genug ist, um die Wasser- und Alkohol-Entziehung zu bewirken. Diese Schwefelsäure ist die wässerige oder alkoholische 73 % ige.

Zunächst wurde die Kondensation mit wässeriger 73%-iger Schwefelsäure und Erwärmen auf dem Wasserbade versucht. Die sich bildenden 2 Phasen verschwanden erst nach längerer Zeit. Nachdem das Gemisch nun wie beim vorigen Versuch behandelt worden war, resultierte ein Oel, aus dem sich einige Kristalle abschieden. Die Ausbeute war leider zu klein, um die Arbeitsweise als lohnend erscheinen zu lassen. Empfehlenswerter war dagegen folgendes Verfahren:

In 16 g konz. 98 % ige Schwefelsäure und 7 ccm absol. Alkohol, die sich in einem kleinen Philippkolben befinden, trägt man allmählich bei — 10° ein Gemisch von 5 g α-Phenylacetessigester und 20 g Phenol ein, wobei man ständig rührt und dafür sorgt, daß die Temperatur 0° nicht übersteigt. Die zähflüssige Masse bewahrt man dann einen Monat lang verschlossen auf. Nach Ablauf dieser Zeit gießt

man in Wasser und nimmt die ölige Abscheidung mit Aether auf. Der gefärbte Auszug wird mehrmals durch 5 %ige Lauge solange gereinigt, bis diese fast klar wird. Danach wird mit Wasser durchgeschüttelt und der Aether getrocknet. Dieser wird nun zum größten Teil abdestilliert, worauf sich Kristalle abscheiden, die — auf Ton abgepreßt — schon nach dieser Behandlung einen hohen Reinheitsgrad besitzen.

Das Ergebnis beträgt 1 g = 17 % der theoretischen; es ist also eben so groß wie beim entsprechenden Flavon.

Nach öfterem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man die Substanz analysenrein. Der Schmelzpunkt liegt bei 220°.

Analyse:

0,2034 g Subst. gaben 0,6034 g CO_2 und 0,0990 g H_2O

Für $C_{16}H_{12}O_2$
Ber.: C = 81,3; H = 5,1 %
Gef.: C = 80,9; H = 5,4 %

Das Cumarin kristallisiert in kleinen farblosen Würfeln, die leicht in absol. Alkohol und Aether löslich sind. Schwerer lösen sie sich in verdünntem Alkohol und Phenylacetessigester, gar nicht in Wasser.

Es handelte sich nun darum, den Beweis zu erbringen, daß wir wirklich das Cumarin vor uns haben. An der Hand zahlreicher Versuche auf dem Chromon- und Cumaringebiet ist einwandfrei dargetan, daß die Oximbildung nur bei den Chromonen eintritt, also eine scharfe Unterscheidung zwischen Cumarin und Chromon gestattet.

Wir zogen diese Reaktion heran und versuchten nach der beim 2-Methyl-Isoflavon erwähnten Arbeitsmethode das Oxim zu bilden. Stets wurde aber das Ausgangsmaterial zurückerhalten, d. h. die Substanz war unfähig zur Oxim-

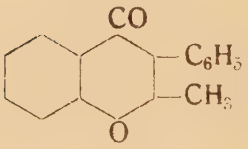
bildung. An der Hand der Analyse darf somit der Körper als das gesuchte Cumarin angesehen werden.

Zum Vergleich der beiden bisher hergestellten isomeren Phenolabkömmlinge diene die Tabelle I:

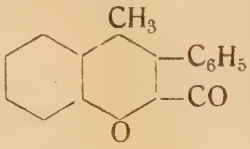
Körper	condens. Agens	Ausbeute	Smp.	Reaktion
Isoflavon-deriv.	P_2O_5	17 %	133°	Oxim
Cumarin-deriv.	conc. H_2SO_4	17 %	220°	—

Isovlavon Cumarin

Isoflavon deriv.



Cumarin deriv.



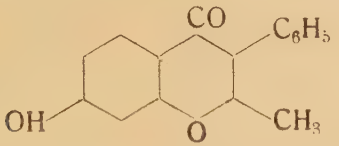
Nachdem wir uns bisher mit der Synthese der einfachsten Abkömmlinge des α-Phenylacetessigesters befaßt und die Bedingungen kennen gelernt haben, unter denen sich Isoflavone nach der Phosphorpentoxyd-Synthese aufbauen lassen, führt uns der systematische Weg zur Betrachtung von Oxyisoflavonen, d. h. solchen, bei denen sich noch eine Hydroxyl- oder Alkoxylgruppe im Benzolkern vorfindet. Im Gegensatz zu den Oxyverbindungen von Flavonen, deren Untersuchung sich v. Kostanecki besonders gewidmet hat und die infolgedessen in so großer Anzahl beschrieben worden sind, daß sie die übrigen Chromonderivate bei weitem überragen, sind bisher nur einige Oxy-

isoflavone von Jacobson und Ghosh[3] synthetisiert und beschrieben worden. Sie waren bislang allein die überhaupt bekannten Isoflavone. Auch sie mögen in den Kreis unserer Betrachtung gezogen werden.

Der Phenylacetessigester kondensiert sich mit Resorzin und Pyrogallol unter dem Einfluß von Schwefelsäure, während man bei der Arbeit mit Phloroglucin auf Zinkchlorid als wasserentziehendes Mittel angewiesen ist.

Aus dem Resorzin erhält man das

7-Oxy-2-Methyl-Isoflavon

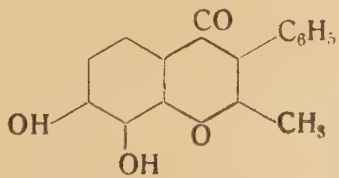


Es besitzt den Schmelzpunkt 226° und löst sich in Natronlauge mit gelber Farbe auf, die Lösung fluoresziert schwach violett. Die alkoholische Lösung des Isoflavons wird durch Eisenchlorid violett gefärbt.

Die Spaltung mit 30 %iger Kalilauge liefert Benzylmethylketon, β-Resorcylsäure und Resorcin.

Durch Kondensation des Phenylacetessigesters mit Pyrogallol unter dem Einfluß von Schwefelsäure gewinnt man das

7,8 Dioxy-2-Methyl-Isoflavon,



das aus Eisessig in gelblichen Prismen kristallisiert, die

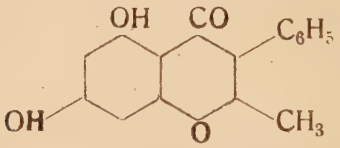
3. Soc. 107, S. 959; 109, S. 112, CBl. 1916, II, 04.

bei 268° schmelzen. Die Lösung in konz. Schwefelsäure fluoresziert grün.

Während die eben genannten Phenole ohne weiteres mit dem Ester reagieren, erfordert Phloroglucin zur Vereinigung mit ihm einen Zusatz von Zinkchlorid.

Behandelt man 4 g Phloroglucin und 5 g Phenylacetessigester unter Zusatz von 20 g Zinkchlorid mit konz. Schwefelsäure,[4] so bekommt man ein

5,7 Dioxy-2-Methyl-Isoflavon



Die Substanz stellt zitronengelbe Nadeln dar, die bei 178° schmelzen. Sie ist leicht löslich in Eisessig und Alkohol, wenig löslich in heißem Wasser und unlöslich in Benzol und Petroläther. Die Lösung in konz. Schwefelsäure fluoresziert grün.

Zur besseren Uebersicht seien diese Oxyflavone noch einmal in folgender Tabelle zusammengestellt:

Verbindung	Smp.	Darstellung	Literatur
7-Oxy-2Methyl Isoflavon	226°	aus Resorcin	S. Jacobsohn und Ghosh Soc. 107, 424 und 1051
7,8 Dioxy-2Methyl-Isoflavon	268°	aus Pyrogallol	
5,7 Dioxy-2Methyl-Isoflavon	178°	aus Phloroglucin	

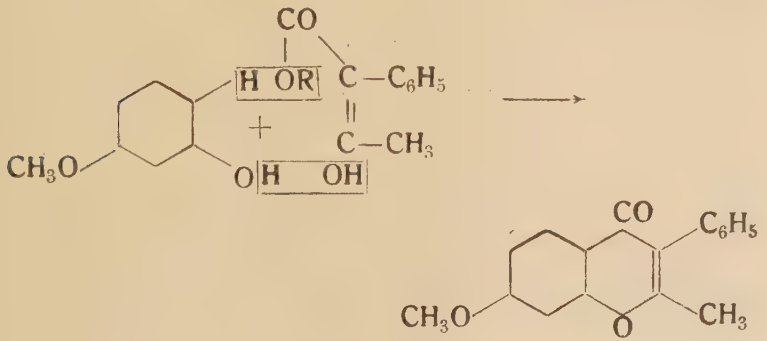
4. C. Bl. 1416, II, 94.

In der Reihe der von Kostanecki u. a. untersuchten Oxyflavonfarbstoffen spielen nicht nur die Flavonderivate mit freien Hydroxylgruppen, sondern auch deren Methyl- und Aethyläther eine wichtige Rolle. Erwähnenswert sind der Monomethyläther des Chrysins, das Tectochrysin und Ramnetin und ein ebensolcher des Quercetins von zitronengelber Farbe. Neuere Arbeiten über Polyäther des Quercetins und Morins rühren von Herzig und Br. Hoffmann[5] her.

Bereits v. Kostanecki verwandte für seine Synthesen alkoxylhaltige Komponenten, aus denen er durch Entalkylieren mit Jodwasserstoffsäure eine freie Hydroxylgruppe aufbauen konnte. Der allgemeine Weg zur Einführung einer Hydroxylgruppe über die Sulfosäuren durch die Kalischmelze ist bei den Flavonsynthesen verschlossen, da dieselben gespalten werden.

In Verfolg unserer systematischen Untersuchung kommen bei der Darstellung der einfachsten Alkoxyisoflavone die Monoäther des Hydrochinons und Resorcins in Betracht.

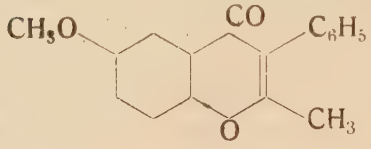
Da die Alkoxygruppe ohne weiteres nicht angreifbar ist, so findet auch hier die Kondensation mit dem Phenacetessigester an dem freien Hydroxyl statt:



5. Ber. 42, 155 (1909). Herzig u. Klünosch, M 30, 527 (1909) CBl. 1909, II, 1569.

Man erhält also 6- oder 7-Alkoxyisoflavone, von denen wir zunächst den Abkömmling des Methoxyäthers vom Hydrochinon kennen lernen, nämlich das

6-Methoxy-2-Methyl-Isoflavon



$= C_{17}H_{14}O_3$

Zu seiner Darstellung verwendet man reinsten Hydrochinonmonomethyläther (Kahlbaum), der in leichten Blättchen in den Handel kommt.

Im Laufe der Kondensationsversuche stellte es sich bald heraus, daß ein sehr großer Ueberschuß des Aethers unnötig und zu vermeiden ist. Die Methode, welche beim 2-Methyl-Isoflavon vorgeschrieben wurde, konnte somit dahin abgeändert werden, daß ein Mehr von 50 % ausreichend ist.

Vorerst wurden die Reaktionen derart ausgeführt, daß — wie oben — das aus etwa gleichen Teilen bestehende Ester-Aether-Gemisch in einen Ueberschuß von Phosphorpentoxyd eingetragen wurde. Nach dem üblichen Erhitzen, Lösen der Schmiere und Extrahieren des Isoflavons durch Aether erhielt man kleinere Mengen von nur 1 % oder weniger Ausbeute. Da ein Mangel an Aether an diesem Ergebnis nicht Schuld sein konnte, schien aus gewissen Gründen die Kühlung des Reaktionsgemisches nicht intensiv genug zu sein. Demgemäß wurde folgendermaßen verfahren:

In einem Becherglas oder Philippskolben vom 100 ccm Inhalt verschmilzt man auf dem Wasserbade 4 g α-Phenylacetessigester, 5 g Hydrochinonmonomethyläther und 2 ccm absol. Alkohol. Die Schmelze kühlt man dann auf — 20° ab, wobei sie erstarrt, und trägt Phosphorpentoxyd in kleinen

Mengen ein, so daß die Temperatur unter -5^0 bleibt. Mit dem Zusetzen fährt man so lange fort bis eine zähe Masse entsteht, die 10 Minuten in der Kältemischung verbleibt. Danach erwärmt man vorsichtig auf dem Sandbad auf 150^0, wobei eine beträchtliche Volumenvergrößerung stattfindet. Unter stetem Umrühren setzt man das Erhitzen noch ½ Stunde fort und läßt dann die Schmiere abkühlen. Nach dem Lösen in warmem Wasser und erfolgter Abkühlung wird die phosphorsäurehaltige Flüssigkeit annähernd durch 5 % ige Kalilauge neutralisiert und das entstandene Isoflavon durch Aether extrahiert. Diesen Auszug behandelt man — ebenso wie es beim 2-Methylisoflavon geschehen ist — zur Entfernung von Bestandteilen, die für die Kristallisation störend sein könnten, mit 5 % iger Lauge, bis dieselbe farblos bleibt. Nach dem Waschen des Aethers mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat, wird ersteres abgedunstet, worauf der Rückstand vollkommen kristallisiert.

Die Rohmasse wird auf Ton gestrichen und dann mehrmals aus Alkohol umkristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 0,8 — 1 g = ca. 17 % der theoretischen. Schmelzpunkt $189 - 190^0$.

Analyse:

0,1412 g Subst. gaben 0,3951 g CO_2 und 0,0695 g H_2O

Für $C_{17}H_{14}O_3$

Ber.: C = 76,6 %; H = 5,3 %

Gef.: C = 76,3 %; H = 5,5 %.

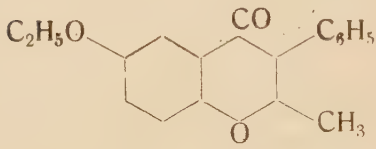
Die Substanz kristallisiert in glänzenden weißen Blättchen, die sich leicht in Aether, Alkohol und Benzol lösen. Auch in anderen organischen Solventien löst sie sich, schwerer dagegen in Petroläther und gar nicht in kaltem oder heißem Wasser.

In konzentrierter Schwefelsäure entsteht eine gelbliche Lösung.

Analog dem Methyläther des Hydrochinons bildet der Aethyläther gleichfalls ein definiertes Produkt mit dem Phenacetessigester.

Er reagiert etwas weniger leicht als der erstere und erfordert nicht so tiefe Temperaturen bei seiner Herstellung. Auch wurde der Ueberschuß an Aether bei dieser Kondensation heraufgesetzt. Es resultiert als Körper das

6-Aethoxy-2-Methyl-Isoflavon



$= C_{18}H_{16}O_3$

4 g Ester und 10 g Hydrochinonmonoäthyläther werden im Becherglase mit 1 — 2 ccm absol. Alkohol verschmolzen und auf — 10° abgekühlt. Unter Umrühren mit dem Thermometer trägt man Phosphorpentoxyd ein, so daß die Temperatur nicht über 0° ansteigt. Die Reaktionsmasse bildet bald ein lockeres Pulver und bleibt 10 Minuten in der Kälte stehen. Danach schmilzt man sie bei 150 — 170° und trägt noch P_2O_5 in die wasserhelle Flüssigkeit ein. Die dann nach einer halben Stunde sich bildende Schmiere nimmt man mit heißem Wasser auf. Nach dem Abstumpfen der freien Säure wird ausgeäthert und wie üblich getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers hinterbleibt eine weißliche Kristallmasse, die zur Abstoßung öliger Produkte auf Ton gestrichen wird. Die Ausbeute beträgt 14 % der Theorie. Das Rohmaterial wird in Alkohol gelöst, durch Kochen mit Kohle und mehrfaches Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Die Kristalle schmelzen dann bei 195°.

Analyse:

0,1442 g Subst. = 0,4060 g CO_2 und 0,0769 g H_2O

Für $C_{18}H_{16}O_3$

Ber.: C = 77,1 %; H = 5,8 %

Gef.: C = 76,8 %; H = 5,9 %.

Die Substanz kristallisiert in sehr leichten, silberweißen, glänzenden Blättchen, die sich leicht in Alkohol, Aether, Benzol und Eisessig lösen. Unlöslich ist sie in kaltem Wasser, sehr schwer in heißem.

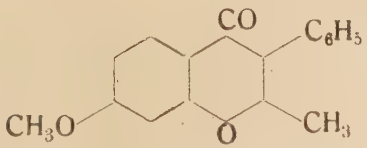
Die gelbliche Lösung in konz. Schwefelsäure fluoresziert grünlich.

In gleicher Weise wie bei den eben besprochenen Hydrochinonäthern wurden die Monoäther des Resorcins zur Untersuchung herangezogen. Leider war es nicht möglich, die erhaltenen Produkte wegen Rohstoffmangels näher zu untersuchen.

Aus dem Resorcinmonomethyläther entsteht das

7-Methoxy-2 Methyl-Isoflavon

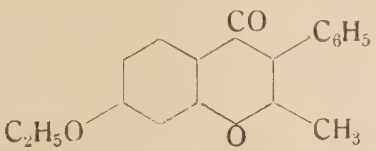
in Kristallen, die bei 87° schmelzen



Der Resorcinmonoäthyläther liefert das

7-Aethoxy-2 Methyl-Isoflavon,

Schmelzpunkt 89°



Zur besseren Uebersicht seien die neu dargestellten Alkoxy-Isoflavone tabellarisch zusammengestellt:

Alkoxy - Isoflavone

Verbindung	Smp.	Herstellung	Ausbeute
6-Methoxy	189—190°	aus Hydrochinonmono-methyläther	17 %
6-Aethoxy	195°	aus H.-monoäthyl-äther	14 %
7-Methoxy	87°	aus Resorcinmono-methyläther	—
7-Aethoxy-2-Methyl-Isoflavon	89°	aus Resorcinmono-äthyläther	—

Nachdem wir uns mit der Darstellung der Isoflavone, die sich vom einfachen Phenol ableiten, sowie mit einigen Oxyisoflavonen und deren Aethern befaßt haben, müssen wir unser Augenmerk auf die im Benzolkern methylierten Verbindungen richten.

Bei den Flavonen sind solche schon von Ruhemann mittelst einer von ihm gefundenen Synthese hergestellt worden.[6] Während er durch Verwendung der verschiedenen β-Kreoxyzimtsäure die Methylgruppe in die verschiedenen Stellungen des Ringes einführt, wollen wir in Anlehnung an die geschilderten Vorgänge die 3 Kresole heranziehen.

Beim Operieren mit diesen macht sich schon eine gewisse Trägheit in der Reaktionsfähigkeit geltend. Die Bildung der hierher gehörigen Isoflavone erfolgt unter wesentlich ungünstigeren Bedingungen als bei den bisher besprochenen.

6. Ber. 46, 2188 (1913).

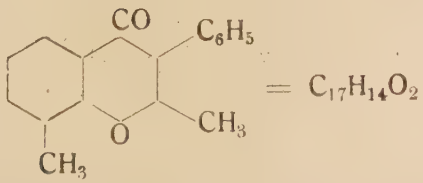
Am besten sind die Ausbeuten beim o-Kresol, es folgt das p-Kresol, während das m-Kresol allen kondensierenden Einflüssen gegenüber sich ablehnend verhält. Eine ähnliche Gradation macht sich schon bei den Chromonen aus Kresol und Methylacetessigester bemerkbar. Die nachstehende Tabelle gibt darüber ein anschauliches Bild:

Herstellung aus	Ausbeute beim	
	α-Phenylacetessigester	Methylacetessigester
o-Kresol	12 %	20 %[7]
p-Kresol	3 %	18 %[8]
m-Kresol	—	7 %[9]

Wir ziehen zunächst das o-Kresol zur Kondensation mit dem Phenylacetessigester heran, dann ergibt sich das

2,8-Dimethyl-Isoflavon

von der Formel



$= C_{17}H_{14}O_2$

Die Arbeitsweise zu seiner Darstellung schließt sich im wesentlichen an die der Alkoxyisoflavone an, dagegen muß

7. Ber. 47, 696 (1914).
8. Ber. 46, 2019.
9. Simonis, Chromone S. 373.

bei den Kresolen mit einem Ueberschuß der letzteren gearbeitet werden.

In einem weithalsigen Kölbchen werden 8 g α-Phenylacetessigester mit 25 g krist. o-Kresol und 1 — 2 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbade verschmolzen und dann in Eis gekühlt. Langsam versetzt man mit Phosphorsäureanhydrid bis zur Salbenkonsistenz und erhitzt hiernach ca. 10 Minuten lang auf 120 — 130°, worauf die Schmelze mit Wasser aufgenommen wird. Nach dem vorsichtigen Neutralisieren mit Lauge äthert man aus, wäscht, trocknet und erhält nach dem Abdampfen des Aethers das Isoflavon.

Die Kristalle werden auf Ton gestrichen und eine Zeit lang liegen gelassen.

Die Ausbeute beträgt ca. 12 % der Theorie. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol gewinnt man hierauf reine Kristalle vom Smp. 120°

Analyse:

0,1723 g Subst. gaben 0,5160 g CO_2 und 0,0898 g H_2O

Für $C_{17}H_{14}O_2$

Ber.: C = 81,6 %; H = 5,8 %

Gef.: C = 81,6 %; H = 5,6 %.

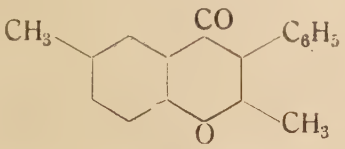
Die Substanz kristallisiert in flimmernden Blättchen und ist leicht löslich in Alkohol, Aether und anderen organischen Lösungsmitteln. Unlöslich ist sie in heißem oder kaltem Wasser.

Außer dieser Darstellung wurde noch eine zweite angewandt, die weiter unten bei dem Imidoderivat des 2,8 Dimethylisoflavons besprochen wird.

Zur Einführung der Methylgruppe in die 6-Stellung des

Isoflavonkomplexes bedient man sich des p-Kresols. Es resultiert dann ein

2,6 Dimethyl-Isoflavon



Seine Darstellung verläuft ähnlich wie beim o-Kresolkondensat, nur ist es notwendig, die Kühlung intensiver zu gestalten und mit einem größeren Ueberschuß an p-Kresol zu arbeiten.

16 g p-Kresol werden in 4 g Phenacetessigester und 2 ccm absol. Alkohol gelöst und auf — 10 bis — 15 ° abgekühlt. Langsam, unter Rühren mit einem Thermometer, trägt man Phosphorsäureanhydrid ein, so daß die Temperatur möglichst niedrig bleibt, und läßt, nachdem das Reaktionsgemisch konsistent geworden ist, noch 10 Minuten die Kühlung bestehen. Dann erhitzt man allmählich auf 120 °—130°, wobei die Masse aufgeht. Nach einer ½ Stunde nimmt man mit Wasser auf, neutralisiert und äthert aus. Der Aether wird darauf, wie üblich, weiter behandelt und schließlich verdampft. Es hinterbleibt eine bräunliche Kristallmasse, die durch Abpressen von öligen Beimengen befreit wird.

Die Ausbeute beträgt 3 % der theoretischen. Die Substanz wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol analysenrein erhalten und schmilzt bei 200 °.

Analyse:

0,0748 g Subst. gaben 0,2226 g CO_2 und 0,0400 g H_2O

Für $C_{17}H_{14}O_2$

Ber.: C = 81,6 % ; H = 5,6 %

Gef. C = 81,2 % ; H = 6,0 %

Das Isoflavon kristallisiert in silberweißen glänzenden Blättchen. Es löst sich leicht in Alkohol, Aether, Eisessig und anderen Mitteln. Unlöslich ist es in Wasser.

Auch von konz. Schwefelsäure wird es aufgenommen. Ueber sein Imidoderivat wird später berichtet.

Während o- und p- Kresol relativ leicht mit dem Phenylacetessigester reagieren, schlugen Versuche, das m-Kresol mit ihm zu vereinigen, fehl. Temperatur, Mengenverhältnis und Kondensationsmittel wurden systematisch geändert, ohne daß es gelang das

2,5- oder 2,7 Dimethyl-Isoflavon

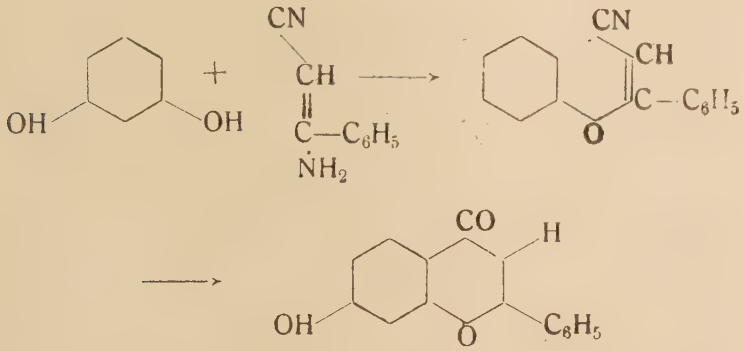
zu erhalten. Gewöhnlich wurde so verfahren, daß der Ester mit der 3-5fachen Menge m-Kresol gemischt und in die Lösung bei niedrigen Temperaturen das Kondensationsmittel eingetragen wurde. Dazu wurde einerseits P_2O_5 und andererseits konz. H_2SO_4 verwandt. Beide Versuchsserien wurden dann sowohl bei Temperaturen von 100 — 130°, 130 — 180° und 150 — 200° erhitzt, die Schmieren wurden dann wie gewöhnlich behandelt. Stets ergaben sich jedoch nichtkristallisierfähige Massen.

Wir mußten daher darauf bedacht sein, das Isoflavon auf einem Umwege zu erhalten. Hierfür knüpften wir an einen Befund von E. v. Meyer[10] an, dem es im Jahre 1903 gelang, aus einem Nitril und Phenol ein Oxyflavon aufzubauen. Er kondensierte zunächst das Benzimidoacetonitril

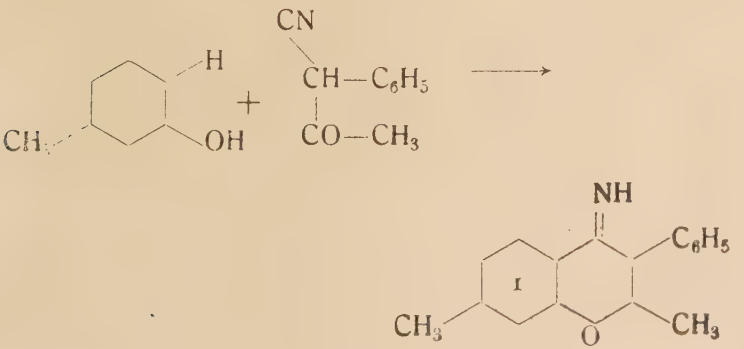
$$C_6H_5 - C(=NH) - CH_2 - CN$$

10. J. pr. 67, 342 (1903).

mit Resorzin unter Verwendung von Salzsäure zum 7-Oxyflavon



Die englischen Forscher Jacobson und Ghosh[11] führten den Gedanken weiter aus, an Stelle des Esters die Nitrile der betreffenden Säuren zu nehmen, die bisweilen reaktionsfähiger als die Ester sind. Es bilden sich bei der Paarung zunächst Imide, die dann durch Kochen mit Schwefelsäure in Chromone übergeführt werden können.



11. Soc. 109, 105, CBl. 1916, II, 93.

Kondensieren wir also, wie noch anzugeben, m-Kresol mit Acetobenzylcyanid zum schwefelsauren Imin, so erhalten wir das Isoflavon wie folgt:

2 g des gelben Imids werden 3 Stunden lang mit 20 ccm 10 %iger Schwefelsäure am Rückflußkühler gekocht und die erhaltenen Kristalle aus Alkohol gereinigt. Die Ausbeute ist sehr gering.

Analyse:

0,0472 g Subst. gaben 0,1402 g CO_2 und 0,0252 g H_2O

Für $C_{17}H_{14}O_2$

Ber.: C = 81,56; H = 5,6 %

Gef.: C = 81,01; H = 5,9 %

Die Substanz kristallisiert in Nadeln vom Schmelzpunkt 155°. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Eisessig, wenig löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser.

Die farblose Lösung in konz. Schwefelsäure fluoresziert hellblau.

Zum Vergleich der dargestellten isomeren Kresolabkömmlinge diene die Tabelle:

Verbindung	Smp.	Ausbeute	Herstellung aus
2.8-Dimethyl-	120°	12 %	o-Kresol
2.6-Dimethyl-	200°	3 %	p-Kresol
2.7-Dimethyl-Isoflavon	155°	sehr klein	m-Kresol

Der Aufbau des eben beschriebenen Isoflavons auf dem Umwege über sein Imin führt uns auf einen neuen Weg zur Synthese von Chromonen und Isoflavonen. Wenn es, wie beim m-Kresol, nicht möglich ist, aus ihm und dem β-Ketonsäureester direkt ein Kondensationsprodukt zu er-

halten, so kann man versuchen, das reaktionfähigere Nitril der zugehörigen Säure mit der phenolartigen Verbindung zu paaren, wobei man das Imin des zugehörigen Chromons erhält.

Zur systematischen Behandlung speziell solcher Imine, die sich von den Kresolen ableiten, versuchten wir auch hier die Kondensation der Komponenten mittelst Phosphorsäureanhydrid vorzunehmen.

Geht man wie bei den anderen Kondensationen zu Werke, indem man Acetobenzylcyanid mit einem Ueberschuß an Kresol behandelt, so resultieren nachher Oele, die beträchtliche Mengen unveränderter Kresole enthalten und eine Kristallbildung verhindern. Deshalb verfuhren wir so, daß molekulare Mengen von Kresol und Nitril verschmolzen und, wie üblich, bei Temperaturen von -10^0 bis -20^0 mit Pentoxyd verrührt wurden. Als Ergebnis einiger Vorversuche erhitzten wir dann die eine Versuchsserie auf dem Wasserbade auf $90-100^0$, bei einer zweiten wurde, bis zur Dunkelfärbung der Masse, auf ca. 120^0 erwärmt. Während bei der Kondensation der Isoflavone aus dem Ester beim Erwärmen ein starkes Aufschäumen der Massen stattfindet, was auf eine heftige Reaktion schließen läßt, beobachteten wir hier diese Erscheinung in weit geringerem Maße.

Die dann erhaltenen mehr oder minder dunklen Schmieren wurden mit Wasser aufgenommen, ausgeäthert und weiter behandelt.

Bei Serie 2 resultierten geringe Mengen dunkler, übelriechender Oele, aus denen sich selbst nach längerer Zeit nichts abschied. Farblose Kristalle lieferte die erste Serie, die sich aber als unverändertes Nitril durch Schmelzpunkt, Analyse und Reaktionen erwiesen.

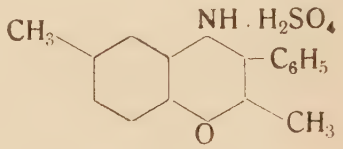
Somit schien die Kondensation mit P_2O_5 nicht intensiv genug zu sein, um eine Kuppelung der Komponenten herbeizuführen. Nachdem wir also die Versuchsbedingungen

variiert und denselben Mißerfolg bei allen Kresolen verzeichnen konnten, entschlossen wir uns, konz. Schwefelsäure als kondensierendes Agens zu verwenden.

Man erhält dann allerdings nicht das freie Imin, sondern die schwefelsauren Salze, die aber durch Behandeln mit stark verdünnter Schwefelsäure sofort in die betreffenden Isoflavone überführbar sind, ohne daß man das eigentliche Imin vor sich zu haben braucht.

Diese Arbeitsweise haben wir besonders am p- und o-Kresol studiert. Vom p-Kresol leitet sich ab das

4-Imino-2, 6-Dimethyl-Isoflavon-Sulfat



dessen angegebene Formel durch die Analyse bestätigt wird.

Bei der Darstellung wurde folgendermaßen vorgegangen:

In einem kleinen Becherglase werden 8 g p-Kresol und 10 g Acetobenzylcyanid verschmolzen und in einer Kältemischung unter 0° abgekühlt. Dann setzt man vorsichtig unter Umrühren mit einem Thermometer 30 ccm konz. Schwefelsäure hinzu, so daß die Temperatur unter dem Gefrierpunkt bleibt, und läßt noch $^1/_4$ Stunde in der Kälte stehen. Die dunkle Lösung bewahrt man noch 24 Stunden verschlossen im Eisschrank auf und gießt sie dann auf Eis. Die erhaltene klebrigzähe Schmiere von graugrüner Farbe wird in der Kälte in Eisessig gelöst und die goldgelbe Lösung mit verdünnter Schwefelsäure gefällt. Der Niederschlag wird mit der Zeit kristallinisch; durch Umkristallisieren aus Eisessig und Schwefelsäure erhält man kleine gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 3 — 4 % der Theorie.

Sie zersetzen sich, ohne vorher zu schmelzen, bei 100 bis 110°

Analyse:

Qualitativ lassen sich Schwefel und Stickstoff deutlich nachweisen.

Bei der Verbrennung gaben

0,1132 g Subst. 0,2434 g CO_2 und 0,0528 g H_2O

Für $C_{17}H_{17}O_5NS$

Ber.: C = 58,8 %; H = 4,9 %

Gef.: C = 58,6 %; H = 5,2 %

Schwefelbestimmung:

0,1802 g Subst. gaben 0,1236 g $BaSO_4$

Gef.: S = 9,4 %

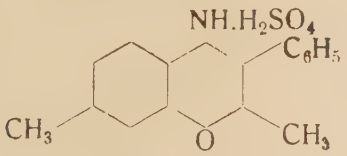
Ber.: S = 9,2 %.

Die Substanz löst sich in Eisessig mit gelber Farbe. Benzol und Aether lösen sie leicht, schwer löslich ist sie in Alkohol und in Wasser mit saurer Reaktion. Beim Kochen mit letzterem tritt Zersetzung ein.

Kocht man das Sulfat mehrere Stunden mit 10 %iger Schwefelsäure, so erhält man das bereits beschriebene 2,6-Dimethyl-Isoflavon vom Schmelzpunkt 200°.

In einer ähnlichen Weise wurde das

4-Imino-2,7 Dimethyl-Isoflavon-Sulfat[12]



dargestellt.

12. Jacobson u. Ghosh, Soc. 109, 112.

5 g Acetobenzylcyanid werden in 4 g m-Kresol gelöst und langsam zu 15 ccm konz. Schwefelsäure, die auf — 10° abgekühlt ist, hinzugegeben. Die Mischung bleibt einige Stunden im Eisschrank stehen und wird dann auf Eis gegossen, wobei eine halbfeste graue Masse entsteht, die abgesspült und in Eisessig gelöst wird. Die gelbe Lösung wird durch verdünnte Schwefelsäure gefällt. Der Niederschlag setzt sich kristallinisch ab und wird zur Reinigung aus Eisessig und Schwefelsäure umkristallisiert.

Die Ausbeute ist sehr gering. Die Substanz kristallisiert in kleinen gelben Prismen, die sich bei etwa 120° zersetzen, ohne zu schmelzen.

Analyse:

0,1054 g Subst. gaben 0,2262 g CO^2 und 0,0488 g H_2O

Für $C_{17}H_{15}NO.H_2SO_4$

Ber.: C = 58,8 %; H = 4,9 %

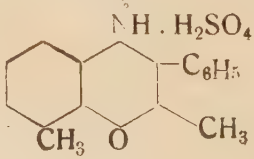
Gef.: C = 58,5 %; H = 5,2 %.

Das Iminsulfat löst sich leicht in Eisessig, schwer in Wasser.

Durch 3stündiges Kochen mit 10 %iger Schwefelsäure erhält man das bereits beschriebene 2,7-Dimethyl-Isoflavon.

Die bei diesen Imiden gewonnenen Erfahrungen wurden schließlich auch auf die Kondensation des o-Kresols mit dem Acetylphenylacetonitril übertragen. Es entsteht bei ihrer Vereinigung das

4-Imino-2,8-Dimethyl-Isoflavonsulfat



Zur Darstellung werden in ein auf — 10° abgekühltes Gemisch von 5 g Acetylphenyl-acetonitril und 4 g o-Kresol 15 ccm konz. Schwefelsäure vorsichtig eingetragen. Die Lösung wird 2 — 3 Tage im Eisschrank gelagert und dann auf Eis gegossen. Es bildet sich eine braunviolette Masse, die sich in Eisessig mit ebensolcher Farbe löst. Verdünnte Schwefelsäure läßt einen bräunlichen Niederschlag entstehen, der durch Umkristallisieren aus Essigsäure rein in kleinen bräunlichen Kristallen erhalten wird.

Die Ausbeute beträgt ca. 8 % der Theorie. Die Substanz zersetzt sich bei 147° ohne zu schmelzen. Sie löst sich leicht in Eisessig und Benzol, schwerer in Alkohol und Wasser.

Qualitativ lassen sich Schwefel und Stickstoff nachweisen.

Die Identität wurde dadurch festgestellt, daß 10 %ige Schwefelsäure durch 4stündiges Kochen am Rückflußkühler den Körper in das bereits bekannte 2,8 Dimethyl-Isoflavon vom Schmelzpunkt 120° überführt.

Wir dürfen der Substanz daher in Analogie mit den anderen Imiden die obige Formel zuerkennen.

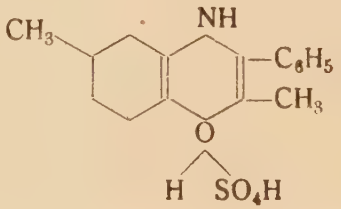
Zusammenstellung der Iminsulfate

Verbindung	Zers. Punkt	Ausbeute	Acetobenzyl-cyanid gepaart mit
4-Imino-			
2,6-Dimethyl-	100 — 110°	3—4 %	p-Kresol
2,7-Dimethyl-	120°	sehr gering	m-Kresol
2,8-Dimethyl-Isoflavon	147°	8 %	o-Kresol

Zu den besonderen Eigenschaften der dargestellten Iminsulfate gehört die Fähigkeit, sich in Wasser mit saurer Reaktion zu lösen. Sie verhalten sich demnach wie Salze einer

schwachen Base mit einer stärkeren Säure, die durch Wasser hydrolytisch gespalten werden. In dieser Hinsicht gleichen sie den komplizierten Oxyflavonen, wie Luteolin, Quercetin usw., die ebenfalls mit Salzsäure, Schwefelsäure etc. „Salze" bilden können.[1] Solche Verbindungen werden durch Wasser in ihre Bestandteile zerlegt.

Aehnliche Verbindungen in der Pyronreihe sind schon mehrfach untersucht worden und können als Beispiele für die Oxoniumtheorie herangezogen werden. Wir können daher, indem wir den Anschauungen von Collie und Tickle[2] folgen und mit Rücksicht auf die Färbung der Salze hindeutende „chinoide" Konstitution, unseren Imiden eine besondere Formel erteilen:



Sie drückt die Besonderheiten der Additionsverbindungen aus und läßt das Brückensauerstoffatom in seiner nunmehr vierwertigen Form besonders interessant erscheinen.

Aber auch eine andere Konstitutionsformel für solche gefärbten Additionsverbindungen könnte nach Ansicht verschiedener Forscher in Betracht kommen.

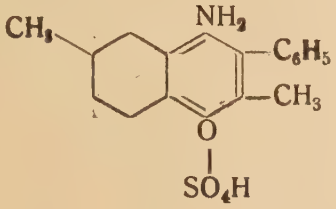
Folgt man den Anschauungen von Baeyer, der am salzsauren Dimethylpyron den Typus einer Oxoniumverbindung

---

1. A. G. Perkin u. L. Plate, Soc. 67, 644 (1895). Perkin u. Watson, Soc. 107, 198.

2. Soc. 75, 715, CBl. 1899, II, 185 u. 370.

feststellte, so ergibt sich eine „benzoide“ Formel für die schwefelsauren Imide.



Die vorliegende Arbeit wurde im Organisch-chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule zu Berlin im Kriegsjahre 1918 ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. H. Simonis, stellvertretendem Laboratoriumsvorstand, für das stete wohlwollende Interesse an meiner Arbeit und seine wertvollen Anregungen meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 7. Februar 1894 wurde ich, Werner Husse, evangelischer Konfession, als Sohn des Dr. phil. Otto Husse, in Berlin geboren.

Meine Schulbildung erhielt ich daselbst auf dem Königstädtischen Realgymnasium, das ich Ostern 1913 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich an der Universität Berlin immatrikulieren zu lassen. Hauptsächlich widmete ich mich dem Studium der Chemie. Bei Ausbruch des Krieges trat ich als Freiwilliger in das Heer ein und nahm am Feldzuge gegen Rußland teil. Anfangs 1916 wurde ich vom Preußischen Kriegsministerium als Militärchemiker zum Kaiser-Wilhelm-Institut Dahlem kommandiert, um an den Arbeiten des Gasschutzes teilzunehmen. Im letzten Kriegsjahre 1918 wurde es mir dann gestattet, mich noch nebenbei mit meiner Arbeit zu beschäftigen, die ich im selben Jahre zum Abschluß brachte.

Ich beteiligte mich an den Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren:

Bornhak, Delbrück, Diels, Eucken, E. Fischer, Foerster, Fock, Gabriel, Gehrcke, Großmann, Holtermann, Kuntze, Liebisch, Nernst, Riehl, Rubens, Simonis, Thoms, Weinstein, Wichelhaus.